

ERFELIJKHEIDSVOORLICHTING :

VAN MENDEL NAAR KLINISCHE GENETICA

DR. M. F. NIERMEIJER.

ERFELIJKHEIDSVORLICHTING

Van Mendel naar Klinische Genetica

Dr. M.F. Niermeijer

ERFELIJKHEIDSVORLICHTING:

Van Mendel naar Klinische Genetica

Rede bij de openbare aanvaarding van het ambt van lector in de
Anthropogenetica aan de Faculteit der Geneeskunde van de
Erasmus Universiteit Rotterdam op woensdag 20 februari 1980.

door

Dr. M.F. NIERMEIJER

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren,

Het geven van een prognose over een aandoening is een vast onderdeel van medisch handelen, waarbij de arts een voorspelling doet. Deze zal zijn gebaseerd op gegevens van het onderzoek van de patient en de kennis over het natuurlijke verloop van zijn ziekte en de mogelijkheden bij behandeling. De patient- en zijn familieleden- zullen hun toekomstverwachtingen grotendeels aan deze informatie ontlelen.

Een medicus, die van ouders van een lichamelijk en/of geestelijk gehandicapt kind de vraag krijgt, of deze aandoening zich kan herhalen bij een volgend kind, ziet zich voor een minder bekende situatie geplaatst. Hij moet een voorspelling doen over een toekomstig individu, waardoor de verantwoordelijkheid voor de beantwoording extra zwaar weegt. De ouders zullen zowel voor hun eigen leven als dat van het toekomstige kind verstrekkende beslissingen moeten nemen. Bovendien wordt de arts door zijn opleiding hier vaak in de steek gelaten omdat oorzaken van aangeboren handicaps, herhalingsrisico's en mogelijkheden van preventie daarin weinig aandacht kregen. Deze onbekendheid kan leiden tot bagatelliseren van een bestaand risico of een even ongewenst overschatten van de kans op een gehandicapt kind.

Gedurende de laatste jaren heeft een aantal factoren echter tot een grotere aandacht voor deze vragen geleid.

1. Erfelijke ziekten en aangeboren afwijkingen zijn een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte op de kinderleeftijd geworden, nu in de Westerse wereld infectieziekten en voedingsstoornissen grotendeels bestreden zijn. De kindersterfte die in de meeste Westerse landen 15-20 per 1000 levendgeborenen is, zou volgens sommige schattingen voor 25-30% veroorzaakt worden door aangeboren ziekten⁽¹⁾. De opname indicaties in een aantal Amerikaanse kinderziekenhuizen betrof in \pm 30% van de gevallen een erfelijke of aangeboren afwijking⁽²⁾; herhaalde en langdurige opnames kwamen vaker voor in deze groep in vergelijking tot kinderen met niet erfelijke of aangeboren aandoeningen⁽³⁾.

2. De gezinsgrootte is in de laatste jaren sterk afgenomen, tegelijkertijd vragen meer ouders zich af welke kansen hun kinderen hebben op een gezond leven. Een beter voorgelicht publiek weet, dat er mogelijk verhoogde risico's zijn als een eigen kind of een verder verwijderd familielid een geestelijke of lichame-

lijke handicap heeft.

3. Vanuit wetenschappelijk onderzoek kwamen nieuwe mogelijkheden voor diagnostiek en preventie. De systematische bestudering van erfelijke ziekten en aangeboren afwijkingen heeft sinds \pm 1950 tot een sterk verbeterde classificatie geleid. Veel steun werd ondervonden van het beschikbaar komen van chromosoomonderzoek⁽⁴⁾ en biochemische onderzoeksmethoden^(1,5). Thans zijn er \pm 3000 erfelijke ziekten bekend, waarbij één afzonderlijke erfelijke eigenschap (gen) een fout bevat⁽⁶⁾. Een groot aantal syndromen, veroorzaakt door een chromosoomafwijking, is beschreven. Daarnaast zijn er enkele honderden aandoeningen, waarbij meerdere erfelijke factoren (samen met omgevingsfactoren) een rol spelen.

Thans wordt meestal een indeling van aangeboren handicaps in vier categoriën gehanteerd.

a) 1:200 Pasgeborenen vertoont een chromosoomafwijking, waarbij een afwijking in aantal en/of vorm van één van de microscopisch zichtbare dragers van de erfelijke eigenschappen veelal tot ernstige geestelijke en lichamelijke handicaps leidt. Down's syndroom (mongolisme) is het bekendste voorbeeld. De meeste van deze afwijkingen ontstaan sporadisch en hebben een geringe kans op herhaling, doch erfelijk overdraagbare chromosoomafwijkingen met hoge herhalingsrisico's komen eveneens voor. Voor sommige afwijkingen, zoals Down's syndroom, is er een verhoogd risico voor kinderen met het toenemen van de ouderlijke leeftijd, voor de moeder boven 38 jaar, voor de vader na het 55e jaar.

b) \pm 1% (1:100) Pasgeborenen heeft een genmutatie, die -in enkele of dubbele dosis bij een patient aanwezig- leidt tot een stofwisselingsziekte, een samenstel van misvormingen of een functiestoornis van één of meerdere organen. Deze veranderingen op moleculair niveau in één afzonderlijke erfelijke eigenschap zijn niet microscopisch waarneembaar. Ze kunnen slechts vastgesteld worden door klinisch onderzoek of biochemisch onderzoek in bloed, urine of weefselmateriaal, of in gekweekte cellen uit een huidstukje. De erfelijke overdracht verloopt volgens de wetten van Mendel.

i) Is de overerving dominant, dan zal een drager van het afwijkende gen ziekteverschijnselen tonen en 50% kans hebben de aandoening aan een kind over te erven. Voorbeelden zijn: de chorea van Huntington en de ziekte van Recklinghausen. Er zijn \pm 1400 dominant of mogelijk dominant erfelijke ziekten bekend. Er kan een grote variatie zijn in de klinische verschijnselen van deze ziekten,

terwijl voor sommige aandoeningen er grote gelijkenis bestaat met afwijkingen die op andere wijze overerven (recessief of multifactorieel).

Goede klinische diagnostiek is daarom van groot belang. Het verantwoordelijke biochemisch defect is helaas - op enkele uitzonderingen na - nog niet opgehelderd. Dit betekent een uitdaging voor het basale onderzoek. Op dit ogenblik ligt het zwaartepunt nog bij de klinische diagnostiek en genetische analyse in een samenspel tussen klinicus en geneticus. Uiteraard is het van belang om vast te stellen, of het een nieuwe mutatie betreft bij een patient waarbij er praktisch geen herhalingskans is voor volgende kinderen van de ouders van een patient, of dat er sprake is van familiale overdracht, waarbij de herhalingskans 1:2 is.

ii) Bij recessieve overerving zijn beide ouders gezond, maar dragers van eenzelfde afwijkende erfelijke eigenschap; bij elke zwangerschap is er een kans van 1:4 (25%) dat zij beiden het afwijkende gen aan hun kind overdragen. Deze hoge kans op herhaling wordt meestal pas duidelijk, als bij een eerste aangedaan kind tijdig de betreffende diagnose wordt gesteld. Er zijn \pm 1000 recessief of mogelijk recessieve aandoeningen. Ook hier is een grote variatie van aandoeningen mogelijk binnen stofwisselingsziekten, misvormingssyndromen en afwijkingen van bouw en/of functie van één of meerdere orgaansystemen. Van \pm 200-300 van deze ziekten is het moleculaire defect opgehelderd, vaak na tientallen jaren van fascinerend basaal biochemisch-genetisch onderzoek^(5,1). Dit heeft geleid tot nieuwe perspectieven, o.a. screeningsonderzoek bij pasgeborenen van behandelbare ziekten, zoals phenylketonurie, dragerschapsonderzoek (zoals bij de ziekte van Tay-Sachs) en mogelijkheden voor prenatale diagnostiek. Van honderden andere recessieve ziekten is het basale defect nog onbekend, hetgeen betekent dat er minder mogelijkheden voor vroegtijdige onderkenning en preventie zijn.

iii) Bij ongeveer 100 à 200 aandoeningen vertoont de genmutatie een geslachtsgebonden overerving, waarbij gezonde vrouwen draagster zijn. Voorbeelden zijn: haemofilie en de spierdystrofie type Duchenne. Een draagster heeft 50% kans de betreffende ziekte aan een zoon over te dragen, dochters zullen meestal gezond zijn, maar 50% kans hebben wederom draagster te zijn. Het tijdig stellen van de diagnose bij een patient, gevolgd door draagsterschapsonderzoek van vrouwelijke verwanten in de moederlijke lijn van de patient kan helpen om draagsters op hun risico te wijzen. Weet een vrouw vóór haar eerste zwangerschap dat ze draagster is, dan kan de geboorte van een eerste aangedaan kind worden voor-

kómen. Dit is mogelijk doordat het echtpaar afziet van zwangerschap óf door prenataal onderzoek en selectieve abortus. Prenatale geslachtsbepaling zal voorlopig de enige mogelijkheid zijn bij de progressieve spierdystrofie van Duchenne en andere geslachtsgebonden ziekten, waarvan het biochemisch defect nog onbekend is. Soms zal prenatale diagnostiek van de ziekte zelf mogelijk zijn. Recent zijn in Engeland en de Verenigde Staten methoden ontwikkeld om ook haemofilie prenataal vast te stellen door onderzoek van bloed van de vrucht.

c) Een grote groep (4-7%) pasgeborenen vertoont een stoornis in de embryonale differentiatie, waarbij een combinatie van meerdere erfelijke factoren samen met milieufactoren tot een afwijking leidt. Aangeboren hartafwijkingen, open rug (spina bifida) en open hersenen (anencefalie), gespleten lip- en gehemelte en vele andere afwijkingen berusten op dit multifactoriële mechanisme. Deze combinatie van factoren speelt eveneens een rol bij later optredende aandoeningen, zoals diabetes mellitus, epilepsie, hypertensie, psoriasis, enz. Na de geboorte van een kind met een dergelijke afwijking is er meestal een herhalingsrisico van enkele procenten. Deze risico's zijn duidelijk verhoogd t.o.v. die binnen de algemene bevolking en worden berekend uit genetisch-epidemiologische gegevens. Op dit gebied ligt nog een groot terrein voor onderzoek, met name ook voor ons land. Zo zijn er slechts van een klein aantal aangeboren afwijkingen frequenties van vóórkomen in verschillende delen van ons land bekend. Deze gegevens zijn niet alleen van belang voor de erfelijkheidsvoorlichting, maar ook voor het inzicht in de mogelijke relatie tussen erfelijke en milieufactoren, die bepalend zijn voor het ontstaan van deze afwijkingen.

d) Schadelijke uitwendige factoren tijdens zwangerschap en bevalling ⁽⁷⁻¹⁰⁾ zijn oorzaak van een groot aantal aangeboren handicaps (het precieze aantal in Nederland is niet bekend). Infectieziekten van de moeder (rubeola, cytomegalie, toxoplasmose) zijn bekende oorzaken; gedeeltelijk is preventie mogelijk door het inenten tegen rode hond van meisjes op 12-jarige leeftijd. Voor andere infectieziekten is dit niet mogelijk. Ook andere ziekten van de moeder, zoals een niet optimaal geregelde suikerziekte, of sommige erfelijke stofwisselingsziekten geven een verhoogd risico voor handicaps bij het kind. Lijdt een moeder bijvoorbeeld aan phenylketonurie, dan zal een nauwkeurige instelling van het dieet nodig zijn om hersenbeschadiging en aangeboren afwijkingen bij het kind te voorkómen. Door de succesvolle behandeling van PKU, mogelijk geworden door de pasgeborenen-screening, zal een toenemend aantal patiënten de volwassen leeftijd bereiken. Dit betekent, dat vrouwen met PKU reeds vóór hun eerste zwanger-

-6-

schap nauwkeurige begeleiding behoeven.

Voor bloedgroepantagonisme tussen moeder en kind, met name bij ongelijkheid van de rhesusfactor, bestaat sinds de 60er jaren door toediening van anti-D-immuunoglobuline een goede mogelijkheid tot voorkómen van risico's na de geboorte van het eerste rhesus positieve kind. De schadelijke effecten van geneesmiddelen, die tijdens de zwangerschap gebruikt worden, kunnen in principe worden voorkómen, door ieder niet noodzakelijk gebruik van geneesmiddelen en hormonen tijdens de zwangerschap te vermijden. Indien geneesmiddelen wèl nodig zijn, zoals b.v. voor een zwangere met epilepsie, dan dient zij tevoren ingelicht te zijn over de verhoogde risico's op aangeboren afwijkingen. Heeft het thalidomide (Softenon) ons de ogen geopend voor de mogelijk schadelijke effecten van geneesmiddelen, het Seveso incident⁽¹⁰⁾ heeft gewezen op risico's van chemische stoffen uit het milieu. De methoden om chemische stoffen en geneesmiddelen tevoren te testen op mogelijke schadelijke effecten op het erfelijk materiaal zijn weliswaar verbeterd⁽¹¹⁾, maar vaak is er een lange periode van onderzoek nodig om de preciese aard van deze effecten vast te stellen. Voor nucleaire straling duurde het ± 35 jaar, vóór de effecten van ioniserende straling konden worden afgemeten uit een toename van de frequentie van verschillende typen aangeboren en erfelijke afwijkingen.

Hoe moeilijk het tijdig waarschuwen is, blijkt uit de geschiedenis van het foetale alcoholysyndroom. Reeds honderden jaren bestond het vermoeden, dat overmatig moederlijk alcoholgebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot aanlegstoornissen en geestelijke achterstand van het kind. De bevestiging in de 60er jaren in de Franse literatuur zou verloren zijn gegaan, als niet in 1973 Amerikaanse auteurs dit hadden "herontdekt" en beschreven in een taal, die voor méér Europeanen toegankelijk is⁽¹²⁾.

De nieuwe mogelijkheden tot nauwkeurige diagnostiek en classificatie van aangeboren aandoeningen zijn essentieel voor het geven van informatie over de herhalingskansen. Omdat van elk orgaansysteem of lichaamsfunctie aangeboren, al of niet erfelijk bepaalde aandoeningen bekend zijn, wordt iedere medicus er mee geconfronteerd. De klinicus, klinisch-chemicus, patholoog-anatoom, enzymoloog, cytogeneticus en klinisch-geneticus zullen veelal in samenwerking moeten nagaan, of een bepaald syndroom erfelijk bepaald is en zo ja op welke wijze.

In de laatste decaden zijn technieken ontwikkeld, die nieuwe perspectieven geven voor echtparen met verhoogde risico's.

Het screeningsonderzoek⁽¹³⁾ heeft het mogelijk gemaakt om een groot aantal indi-

viduen op een bepaald kenmerk te testen. Phenylketonurie, een erfelijke stofwisselingsziekte die bij $\pm 1:10.000$ pasgeborenen vóórkomt, is kort na de geboorte in bloed uit een hielprik vast te stellen. Dit geeft allereerst de mogelijkheid om een dieetbehandeling vroeg te beginnen, waardoor blijvende hersenschadiging wordt voorkómen⁽¹³⁾. Tevens kunnen de ouders ingelicht worden over de hoge herhalingskans van 25% (1:4). Ook voor aangeboren onderontwikkeling van de schildklier ($\pm 1:6.000$ pasgeborenen) wordt screening⁽¹⁴⁾ bij pasgeborenen in ons land spoedig ingevoerd, nadat het proefonderzoek in de regio Zuid Holland is geëvalueerd. Hier kunnen ernstige geestelijke en lichamelijke handicaps worden voorkómen d.m.v. tijdige hormoonbehandeling. Screening is ook mogelijk voor vele andere erfelijke stofwisselingsziekten, doch indien er geen goede behandelingsmethoden beschikbaar zijn, is het nut daarvan twijfelachtig.

Toch is door sommigen gepleit voor screening op onbehandelbare, relatief frequent vóórkomende ernstige ziekten om ouders tijdig te kunnen inlichten over hun hoge herhalingsrisico's. Het lijkt gewenst over de ethische en psychologische aspecten van een dergelijke screening een discussie op een breed niveau te voeren.

Onderzoek naar dragerschap is voor een gering aantal erfelijke aandoeningen mogelijk nu de biochemische stoornis van een aantal ziekten bekend is geworden. Een voorbeeld is de ziekte van Tay-Sachs, een ernstige aandoening van het zenuwstelsel die tot de dood in de eerste kinderjaren leidt. In de Ashkenasi-Joodse bevolking is 1:30 personen drager. De kans op een huwelijk van twee dragers is 1:900 en in een dergelijk huwelijk is de kans 25% op een kind met deze ziekte. De hoge frequentie van dragerschap en de mogelijkheid van vruchtwateronderzoek leidde vooral in Amerika tot dragerschapsonderzoek op grote schaal in deze bevolkingsgroep⁽¹⁵⁾. Voor Nederland en andere landen komt dit onderzoek niet in aanmerking, omdat de frequentie van de ziekte van Tay-Sachs daar 100x lager is. Voor een in ons land wel frequent vóórkomende ziekte, zoals pancreasfibrose (1:3.600 pasgeborenen)⁽¹⁶⁾ is het te hopen, dat in de toekomst een dragerschapsonderzoek mogelijk wordt, omdat daarmee door tijdige erfelijkheidsvoorlichting en preventieve maatregelen veel leed zou kunnen worden voorkómen.

Op individueel niveau is dragerschapsonderzoek van een aantal geslachtsgebonden ziekten van groot belang, met name van haemofilie A en B en van de spierdystrofie van Duchenne. Tijdig dragerschapsonderzoek en genetisch advies van vrouwelijke verwanten van patienten kan tot een belangrijke reductie in de frequentie van deze ziekte leiden. Prenatale diagnostiek, zoals eerder aangeduid, geeft de mogelijkheid de geboorte van een eerste aangedane zoon bij een draag-

ster te voorkomen.

Erfelijkheidsvoorlichting, ook wel genoemd genetisch advies of genetic counselling ^(17,18) is een van de belangrijkste methoden om voor individuele gezinnen leed te voorkomen. Het doel is een tijdige analyse van genetische risico's en het geven van informatie over methoden van preventie aan ouders die een verhoogd risico op een lichamelijke of geestelijke afwijking bij hun kind vrezen. Het verkrijgen van een juiste diagnose bij patient(en) in gezin of familie is de eerste stap, omdat zeer veel verschillende oorzaken met geheel uiteenlopende herhalingskansen mogelijk zijn voor een bepaalde afwijking. Zo is bijvoorbeeld bij het syndroom van Down een chromosoomonderzoek van het patientje altijd nodig. De herhalingskans van de meest voorkomende, niet erfelijke vorm is 1% voor de ouders, maar bij de erfelijk bepaalde vormen kan dit enkele tientallen procenten en in een uitzonderlijk geval zelfs 100% zijn. Bij erfelijke stofwisselingsstoornissen is niet alleen analyse op stofwisselingsproducten in bloed en urine nodig, maar ook enzymonderzoek in die gevallen, waarin het betreffende moleculaire defect bekend is. Enzymdiagnostiek houdt meestal in het biochemisch onderzoek van weefselbiopten, bloedcellen of gekweekte huidcellen. Dit laatste bepaalt of prenatale diagnostiek in een eventuele volgende zwangerschap mogelijk zal zijn.

Herkenbare chromosoomafwijkingen en bekende stofwisselingsdefecten vormen samen echter ongeveer 10% van de oorzaken van aangeboren handicaps. In 90% van de gevallen is een nauwkeurige klinische diagnostiek essentieel voor juiste classificatie en dit vraagt om multidisciplinaire samenwerking.

Naast en tijdens het vaststellen van de diagnose zal steeds door familie- en stamboomonderzoek worden nagegaan, of vergelijkbare afwijkingen in de familiegeschiedenis voorkomen, of er bloedverwantschap is en of uit dit onderzoek reeds een bepaald overervingstype naar voren komt. Onderzoek van andere familieleden kan soms nodig zijn, waarbij goede voorlichting nodig is om de noodzakelijke medewerking te verkrijgen.

Gegevens over diagnose en stamboom worden vergeleken met de medisch-genetische literatuur, om tot een goede classificatie en bepaling van de herhalingskansen te komen.

Vervolgens worden de gegevens met de adviesvragers besproken. Deze omvatten allereerst de diagnose en de prognose van de aandoening, waarover het in hun familie gaat. De herhalingskansen en methoden van preventie moeten worden af-

gewogen binnen de persoonlijke situatie van de adviesvragers, die hun eigen, vrije keuze moeten kunnen bepalen. Het begrip erfelijkheidsvoorlichting houdt dan ook niet een bindend advies in. Wel betekent het tijd, véél tijd, en aandacht om in herhaalde gesprekken adviesvragers te helpen tot een voor hen zelf zo goed mogelijke beslissing te komen. Juiste informatie over de feiten is daarbij onontbeerlijk voor de ouders, zoals ook uit Nederlands onderzoek door ter Haar in Nijmegen blijkt⁽¹⁹⁾. Wanneer de informatie aan adviesvragers ook in een brief aan hen wordt samengevat, dan blijft deze altijd beschikbaar.

Uit verschillende buitenlandse na-onderzoeken blijkt, dat de meeste echtparen zich in hun voortplantingspatroon houden aan beslissingen, genomen op basis van erfelijkheidsvoorlichting. Begeleiding door genetisch geschoolde maatschappelijke werkers, huisarts en/of andere deskundigen kan vaak niet worden gemist om een echtpaar te helpen bij de verwerking van vaak moeilijke beslissingen. Ze moeten afwegen de alternatieven van afzien van (verdere) kinderen, aanvaarden van het risico op een gehandicapt kind, sterilisatie, adoptie, en soms donorinseminatie of de mogelijkheid van prenatale diagnostiek. Of echtparen hun eigen oplossing hebben gevonden zal dus niet uitsluitend afgemeten kunnen worden uit het feit of zij al of niet van verdere kinderen afzagen⁽²¹⁾.

Naar schatting krijgt slechts 10-30% van de echtparen met verhoogde risico's tijdige erfelijkheidsvoorlichting^(20,21); het rapport Genetic Counseling van de Gezondheidsraad schat dat 15.000 à 20.000 echtparen per jaar in Nederland in aanmerking komen voor erfelijkheidsadvies, maar dat slechts ±10% advies krijgt op een van de zes universitaire klinisch-genetische centra.

Het beschikbaar komen sinds ± 1967 van prenatale diagnostiek ^(1,22-24) heeft een nieuw perspectief gegeven voor vele ouders met verhoogde genetische risico's. Chromosoomafwijkingen zoals Down's syndroom, embryonale ontwikkelingsstoornissen, zoals open rug en open hersenen en een 60-tal erfelijke stofwisselingsziekten zijn thans vast te stellen d.m.v. vruchtwateronderzoek in de 16e week van de zwangerschap. Ouders, met een verhoogd risico op een van deze afwijkingen, zullen door selectieve abortus de geboorte van een eventueel (volgend) ernstig gehandicapt kind kunnen voorkómen. Een normale uitslag van het onderzoek betekent een grote geruststelling en zekerheid. Deze mogelijkheid om zekerheid te verkrijgen heeft veel ouders in staat gesteld een gezin van de gewenste samenstelling te vormen. In ons Rotterdamse centrum, dat tot de grootste in Europa behoort, werd tien jaar geleden de eerste prenatale diagnose gesteld,

thans worden er \pm 25 onderzoeken per week gedaan en zijn er ruim 3500 zwangerschappen met verhoogde risico's onderzocht⁽²⁵⁾. In \pm 5% van de gevallen werd een afwijking gevonden of een mannelijke vrucht bij risico op een geslachtsgebonden ziekte. Voor 95% van de ouders was de uitslag dus een grote geruststelling in een zwangerschap, die men zonder de mogelijkheid van vruchtwateronderzoek vaak niet aangedurfd had.

Het prenatale onderzoek heeft zich de afgelopen jaren mogen verheugen in een grote belangstelling van de kant van pers, radio en televisie. Anderzijds heeft het tot grote belangstelling bij het publiek geleid voor erfelijke afwijkingen en methoden van preventie. Het klinisch-genetisch onderzoek - waarin prenatale diagnostiek slechts één van de aspecten is - kreeg er zeker een extra stimulans door. Niettemin blijkt uit een recente inventarisatie door onze afdeling, dat in 1978 slechts 20% van de moeders van 38 jaar en ouder voor prenataal onderzoek naar de drie Nederlandse centra in Groningen, Amsterdam en Rotterdam werden verwezen⁽²⁶⁾. Toch hebben deze zwangeren een duidelijk verhoogd risico op een chromosoomafwijking, zoals mongolisme, bij hun kind. Er is dus nog veel werk te doen op het gebied van voorlichting aan deskundigen en aan het publiek.

De tot nu geschetste ontwikkelingen geven nieuwe verantwoordelijkheden aan de geneeskunde, aan de patient en zijn familie, de psychosociale begeleiding en aan de maatschappij. Eerst duurde het \pm 40 jaar eer de consequenties van Mendel's erfelijkheidsleer in \pm 1900 door Garrod werden ingezien. Daarna verliepen \pm 40 jaar, voordat de eerste moleculaire defecten bij erfelijke ziekten konden worden vastgesteld. Thans wordt ons minder tijd gelaten om de toepassing van de nieuwe methoden in de klinische genetica bij de mensen te brengen.

In de geneeskunde en in de psychosociale zorg zal in de opleiding meer dan nu het geval is aandacht moeten worden besteed aan oorzaken van aangeboren handicaps en methoden van preventie. Dit heeft consequenties voor het curriculum en de postdoctorale opleiding. Deze kennis is nodig voor een optimale en vroege onderkenning, een snelle verwijzing naar de verschillende echelons van de gezondheidszorg en een efficiënt gebruik van de aanwezige faciliteiten voor diagnostiek, advies en begeleiding.

De grote diversiteit en het grote aantal erfelijke afwijkingen betekenen, dat deze voor een individuele arts niet te overzien zijn. Huisartsen en consultatiebureau artsen hebben echter wel de mogelijkheid een ontwikkelingsstoor-

nis vroeg te onderkennen en ouders - die vaak terecht ongerust zijn - door te verwijzen naar het tweede echelon. Een exacte diagnostiek is vaak mogelijk in samenwerking met bepaalde specialisten en laboratoria. Soms is echter verwijzing naar gespecialiseerde centra in het 3e echelon nodig. De diagnose "Down's syndroom", vermoed door huisarts of kinderarts, kan worden bevestigd door bloed in te sturen voor chromosoomonderzoek in het 3e echelon. De informatie over prognose en herhalingskans zal weer in het eerste en tweede echelon kunnen plaatsvinden, evenals de medische en psychosociale begeleiding van patient en gezin. Wijst het chromosoomonderzoek op een erfelijke vorm van Down's syndroom, dan zal het noodzakelijke familieonderzoek meestal verricht worden door een klinisch genetisch centrum in het 3e echelon, in samenwerking met de huisarts en maatschappelijke werker in het eerste echelon.

Een zwangere van 38 jaar of ouder zal na informatie door de huisarts over de risico's op een afwijkend kind en mogelijkheden van prenatale diagnostiek direct doorverwezen kunnen worden naar de gynecoloog of geneticus in het derde echelon. Een patient, bij wie een erfelijke stofwisselingsziekte wordt vermoed, zal soms een langere weg moeten afleggen vóór moleculaire diagnostiek in het 3e echelon plaatsvindt.

Diagnostiek van meervoudige misvormingen of specifieke neurologische of oogheelkundige afwijkingen zal eveneens in samenspel tussen de echelons plaats kunnen vinden. De dysmorfologie (27-29), de leer van de aangeboren misvormingen, heeft een vergroot inzicht gegeven in de classificatie. Van een schijnbaar eenvoudige afwijking als een gespleten lip en gehemelte (vaak met een lage herhalingskans als het een afzonderlijke afwijking is) zijn thans ongeveer 150 combinaties met andere afwijkingen bekend, die op verschillende wijze overerven met herhalingsrisico's variërend van enkele procenten tot 25% en 50%. Diagnostiek bij dergelijke gevallen zal kunnen gebeuren in multidisciplinaire werkgroepen, waarbij vanuit een klinisch-genetisch centrum deskundigheid voor diagnostiek, erfelijkheidsadvies en begeleiding wordt gecoördineerd. In de toekomst kan men zich voorstellen, dat ook binnen de klinisch-genetische centra specialisaties op deelgebieden ontstaan. De afdeling Ophthalmogenetica van het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut in Amsterdam is daarvan reeds een voorbeeld.

De ontwikkeling in de komende jaren zal moeten leren, op welke wijze deze samenwerking tussen de echelons het beste gerealiseerd kan worden.

Ten onrechte bestaat soms de indruk, dat thans reeds alles bekend is over oorzaken van aangeboren handicaps: 90% van de gevallen wordt echter niet veroorzaakt door een bekende chromosomale afwijking of een aantoonbaar enzymdefect. Dit mag echter niet leiden tot diagnostisch defaitisme. Klinische diagnostiek en stamboomanalyse blijft hier de basis voor het erfelijkheidsadvies. Zo kan bij zwakzinnigheid specifieke klinische en dysmorfologische diagnostiek het percentage patiënten, waarbij een diagnose bekend wordt, belangrijk vergroten (31,32). Dit is van onschatbare waarde voor hun familieleden van nu - en bij goede registratie - van later.

De klinisch-genetische centra, die in zes universiteitssteden in opbouw zijn of reeds functioneren, zullen faciliteiten hebben voor postnataal chromosoomonderzoek in hun regio, voor biochemische diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten en voor genetic counseling in multidisciplinair verband, met name voor meer complexe gevallen. Deze centra hebben tevens een consultatieve en opleidingstaak voor het 1e en 2e echelon. Klinische specialisten, die zich op erfelijke aspecten van hun vakgebied toeleggen, zullen er hun opleiding in genetische analysemethoden moeten krijgen.

Deze taken op het gebied van aangeboren en erfelijke aandoeningen, die zo'n belangrijke oorzaak zijn van sterfte en handicaps, betekenen, dat de klinische genetica nodig als specialisme erkend moet worden. Dit zou een vooruitziende blik zijn op een specialisme, dat zich met toekomstige mensen bezighoudt. Bovendien zal in de toekomst van steeds meer ziekten die op hogere leeftijd tot uitgang komen, blijken dat genetische factoren mede bepalend zijn. Het is daarom van groot belang niet langer te wachten met de opleiding van klinisch-genetische specialisten, die voor onderzoek van de steeds grotere aantallen erfelijk bepaalde aandoeningen noodzakelijk zijn.

Faciliteiten voor prenatale diagnostiek van chromosoomafwijkingen en neuralebuisdefecten zijn thans in het Groningse, Amsterdamse en Rotterdamse centrum aanwezig. In Rotterdam is bovendien de prenatale diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten en een celbank voor het bewaren van gekweekte cellen van patiënten met stofwisselingsziekten gecentraliseerd. T.a.v. dit laatste aspect is de aanwijzing van ons centrum in EEG verband een erkenning van bestaande internationale samenwerking.

Het Rotterdamse centrum zal op het gebied van genetic counseling tot de opzet van een multidisciplinaire werkgroep moeten komen, waarin bestaande samenwerking

tussen deskundigen in verschillende klinische afdelingen gestructureerd moet worden. De klinische genetica dient optimaal te worden ontwikkeld, zowel in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt als in het Sophia Kinderziekenhuis. Binnen de regio Rotterdam - Zeeland moet een netwerk van samenwerkingsverbanden worden opgebouwd. Verbreding van kennis op het gebied van de dysmorfologie wordt een van de taken op het gebied van het onderzoek. De begeleiding van adviesvragers en de bestudering van de effecten van erfelijkheidsadvies zal mogelijk zijn indien ons team binnenkort verdere versterking met psychosociale medewerkers krijgt. De opleiding van klinisch-genetici zal ook vanuit ons centrum bevorderd worden. Voor de regio zullen voorlichting aan het 1e en 2e echelon van belang zijn. De opbouw van nieuwe regionale samenwerkingsverbanden⁽³³⁾ met hulp van geaffilieerde subcentra, zoals nu al functioneert in Middelburg voor chromosoomonderzoek en erfelijkheidsvoorlichting, zal de klinische genetica dichter kunnen brengen bij de mensen, die er het meeste behoefte aan hebben.

Door een aantal van deze nieuwe ontwikkelingen worden patienten en hun familieleden soms met problemen geconfronteerd. De vele stappen die bij modern diagnostisch onderzoek nodig zijn, vormen vaak een belasting. Vooral als het doel van deze onderzoeken onvoldoende is uiteengezet. Bovendien voelt men zich soms verloren, omdat er niemand lijkt te zijn, die de resultaten zodanig duidelijk uitlegt, dat het bijvoorbeeld ook aanvaardbaar wordt als er géén oorzaak kan worden gevonden voor de handicap.

Ook de erfelijkheidsvoorlichting ná het onderzoek geeft voor velen problemen. Het is meestal de eerste confrontatie met een onbekende wereld van begrippen. De mededeling, dat een afwijking erfelijk is en een verhoogde kans op herhaling geeft, kan zó schokkend zijn, dat dit belemmerend werkt bij het verwerken van verdere informatie. Ook kan er schuldgevoel en angst bestaan over het hebben van een gehandicapt kind of over dragerschap.

Een betere voorbereiding van ouders zou mogelijk zijn door bij het biologie onderwijs niet alleen de werking van voortplantingsorganen te bespreken, maar ook basisprincipes van erfelijkheid, kansen op aangeboren afwijkingen en de normale ontwikkeling van een kind. Een ander nut daarvan zou zijn, dat echtparen beter in staat zijn om vóór zij kinderen krijgen na te gaan, of hun eigen familiegeschiedenis op verhoogde risico's wijst. Kennis van de normale ontwikkeling van een kind kan ouders helpen vroegtijdig op te merken, dat hun kind een afwijkende ontwikkeling vertoont. Veel echtparen ondervinden problemen bij

het afwegen van de alternatieven die bij het erfelijkheidsadvies worden besproken. Afweging ervan zal plaatsvinden vanuit de individuele situatie van het gezin: de ernst en prognose van de afwijking, de gezinsgrootte, de leeftijd van de ouders, de aanwezigheid van gezonde kinderen, de religieus-ethische achtergrond, de sociaal-economische omstandigheden en de sterkte van de kinderwens. Het vermogen om problemen op te lossen blijkt voor individuele echtparen zeer uiteenlopend te zijn. Ook de houding van de omgeving kan belemmerend zijn bij een juiste afweging.

De mogelijkheid voor individueel verschillende keuzes moet ook in de toekomst gewaarborgd zijn. Op grond van de zeer uiteenlopende situaties, waarin echtparen met eenzelfde genetisch risico kunnen verkeren, is het ongewenst dat naar één bepaalde oplossing zou worden gestreefd, laat staan van boven af worden voorgeschreven. Een jong echtpaar met een 1 à 2% risico op een kind met Down's syndroom zal een ander perspectief zien als een echtpaar van 35 à 40 jaar met een eerste zwangerschap na een lange periode van ongewenste steriliteit. Er is helaas weinig bekend over de wijze, waarop echtparen beslissingen nemen op grond van erfelijkheidsvoorlichting. Onderzoek daarnaar is dringend gewenst, om deze voorlichting en psychosociale begeleiding beter op de werkelijke problemen van de mensen af te stemmen⁽³⁴⁾.

Omdat de opvang na de erfelijkheidsvoorlichting grotendeels in het eigen milieu zal moeten geschieden, is bij psychosociale werkers in deze sector en ook in de zwakzinnigenzorg genetische kennis gewenst. Op vele cursussen valt het mij op, hoe groot hun belangstelling voor deze vragen is.

Ouder- en patiëntenverenigingen zijn een andere mogelijkheid voor ouders om via informatie en gesprekken steun te vinden voor het oplossen van hun problematiek. Deze verenigingen, die in toenemende mate samenwerken, geven thans reeds gerichte voorlichting over vroegtijdige onderkenning en genetisch onderzoek^(35, 36). Het is te hopen, dat de financiële ondersteuning van hun werk spoedig verbeterd wordt.

Op het niveau van de samenleving zullen in discussies over deze nieuwe mogelijkheden de belangen van het individu en het gezin afgewogen worden tegenover belangen van de maatschappij. Deze discussie over de ethiek van zowel klinisch-genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvies als van basaal genetisch onderzoek veronderstelt wel enige kennis van enkele beginselen van de erfelijkheid.

Dit maakt een discussie duidelijker en efficiënter.

Zo is wel gesteld, dat ingrijpen door selectieve abortus na prenatale diagnostiek, tot een ongewenste toename zal leiden van het aantal dragers van een bepaalde afwijking. Gezien het geringe aantal prenatale analyses ontbreekt op populatieniveau het wetenschappelijk bewijs daarvoor. Op grond van dezelfde overweging mag men geen overdreven verwachtingen hebben van de vermindering van het aantal gehandicapten in de maatschappij. Noch door toepassing van zogenaamde genetische manipulatie, noch door thans beschikbare preventieve maatregelen zal er sprake kunnen zijn van verbetering van de bevolking in genetisch opzicht (37). Het merendeel van aangeboren handicaps treedt namelijk op bij geboorten, waarbij tevoren geen enkel voorspelbaar verhoogd risico was. Het grootste deel van de chromosoomafwijkingen ontstaat als een onvoorspelbare fout tijdens de geslachtscelvorming. Ook het ontstaan van nieuwe mutaties kan vaak niet worden vermeden; in de loop van de evolutie ontstond een zodanig aantal mutaties, dat iedereen drager van een aantal ervan is. Wel hebben we als maatschappij de plicht om het erfelijk materiaal tegen onnodige schadelijke milieufactoren te beschermen.

Hoeveel vorderingen er ook gemaakt zullen worden bij het genetisch onderzoek, er zullen altijd patiënten met aangeboren handicaps geboren blijven worden. De maatschappij zal dan ook verantwoordelijk blijven voor optimale begeleiding en behandeling van deze patiënten.

Zowel bij vroege onderkenning als erfelijkheidsonderzoek en therapie zal het belang van de individuele patient en familie het uitgangspunt zijn. De kennis over de uiterst ingewikkelde samenstelling van het erfelijk materiaal van de mens en de relatie daarvan met het menselijk functioneren is zeer beperkt. Geen enkele geneticus heeft dan ook verantwoorde criteria om individuen aan te wijzen, die van voortplanting zouden moeten worden uitgesloten of selectief daartoe zouden moeten worden gestimuleerd.

In een vrije westerse samenleving mag men slechts hopen, dat enerzijds ouders zich van hun verantwoordelijkheid ten opzichte van hun toekomstige kinderen bewust zijn, anderzijds dat de maatschappij ouders vrij laat om hun eigen beslissingen te nemen. Dit laatste is pas mogelijk als er meer inzicht is in de werkelijke problematiek van een echtpaar met een verhoogd genetisch risico en wanneer er respect is voor elkaars opvattingen. Opvallend is, dat vele problemen pas aan de orde worden gesteld in de maatschappij, als wetenschappelijke

ontwikkelingen en toepassingen daarvan reeds jaren gaande waren, terwijl het aan voorlichting over het genetisch onderzoek in Nederland niet ontbrak.

Wil men - ruim honderd jaar na Mendel - inzichten over erfelijkheid de juiste betekenis geven voor mensen van vandaag, dan is een gezamenlijke inspanning nodig van de medische en andere menswetenschappen, de patienten en ouderorganisaties en de maatschappij. De klinische genetica kan daarbij met erfelijkheidsvoorlichting individuele echtparen helpen om beslissingen te nemen voor mensen van morgen.

Dames en Heren,

Nu het Hare Majesteit de Koningin behaagd heeft mij als lector in de Anthropogenetica te benoemen, dan heb ik het kader van de invulling van deze taak proberen aan te geven. Universiteit en faculteit en hun bestuurders zullen daartoe hopelijk de mogelijkheden geven. De jonge Rotterdamse medische faculteit heeft een unieke ontwikkeling mogelijk gemaakt, waarbij onder de stimulerende leiding van Prof. Galjaard de afdeling Celbiologie en Genetica vanaf 1970 in toenemende mate een brugfunctie kreeg naar de kliniek. Vanuit het basale onderzoek werd onder leiding van Prof. Bootsma de kwaliteit van het chromosoomonderzoek verbeterd en verder in de kliniek geïntroduceerd, terwijl ook celkweek en microchemische analysemethoden toepassing vonden. Het klinisch-genetisch onderzoek heeft vanaf het begin steun ondervonden van de Medische Enzymologie van Dr. Koster. Aan de andere zijde van de brug waren het op de afdeling Verloskunde en Gynecologie eerst Prof. Schmidt en later prof. Drogendijk, die de ontwikkeling van prenatale diagnostiek tot zijn huidige omvang van 1000 patienten per jaar mede mogelijk maakten. Prof. Visser en de staf van het Sophia Kinderziekenhuis gaven de vrijheid om ontwikkeling, ook op het gebied van de genetic counseling, te realiseren. De zeer gewaardeerde samenwerking met deze en ook vele andere klinische afdelingen, zoals Neurologie, Dermatologie, Oogheelkunde, enz. zal de basis vormen voor onze gezamenlijke toekomst op dit gebied.

Velen beseffen niet, op hoe weinig schouders het werk de afgelopen jaren heeft gerust. In de staf van de Klinische Genetica heeft Dr. Sachs de vraag naar pre- en postnataal chromosoomonderzoek zien groeien tot \pm 2000 per jaar, die zij en haar medewerksters enthousiast en met grote inzet verrichten. Dr. Kleijer en zijn medewerkers bouwden voor Nederland en daarbuiten een zeer veelzijdig centrum voor prenatale diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten. Dr. Hage-

meijer, aanvankelijk betrokken bij postnataal cytogenetisch onderzoek, ontwikkelde met haar medewerkers het chromosoomonderzoek bij kwaadaardige bloedziekten.

Dr. Jahoda en haar medewerkers van de afdeling Verloskunde-Gynecologie heeft met een onschatbare inzet bij de ontwikkeling van het vruchtwateronderzoek zowel een optimale technische kwaliteit als een unieke samenwerking mogelijk gemaakt.

Uitbouw van samenwerking met vele collegae die de afdeling in de afgelopen jaren consulteerden, zal kunnen plaatsvinden nu de Stichting Klinische Genetica - regio Rotterdam is opgericht. Deze stichting beheert de middelen via de Ziekenfondsen toegekend welke een aanvulling van de thans te beperkte bezetting mogelijk maken. Daarmee is een eerste mijlpaal bereikt in een onderzoeksveld, dat in Rotterdam dankzij de steun van het Praeventiefonds kon groeien. Voor zijn initiatieven om landelijk de continuïteit van het genetisch onderzoek veilig te stellen, komt prof. Galjaard openlijke waardering toe van alle genetische centra.

Voor een geneticus is het een bijzonder voorrecht op deze plaats ook bij eigen verleden en toekomst stil te staan. Mijn ouders ben ik dankbaar, dat het huisartsengezin de weg naar deze opleiding wees. Mijn opleiders hebben het klimaat van "nurture" gerealiseerd, waarin op grens van basiswetenschap en kliniek inzicht in "nature" kon groeien. Mijn echtgenote en gezin hebben dit soms verbaasd, maar met de allergrootste saamhorigheid en inzet mede mogelijk gemaakt.

Ik dank U voor Uw aandacht.

Met dank aan Prof.Dr. H. Galjaard en de medewerkers van de afdeling Klinische Genetica, aan Mevr. R.J. Boucke voor het persklaar maken van het manuscript, en Mevr. C. van Vugt-van Vliet voor secretariële hulp.

LITERATUUR

1. Galjaard, H. (1980). Genetic Metabolic Disease: Early Diagnosis and Prenatal Analysis. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam.
2. Clow, C.L., Fraser, F.C., Laberge, C., en Scriver, C.R. (1973). On the application of knowledge to the patient with genetic disease. *Prog. Med. Genet.* 9: 159-213.
3. Hall, J.G., Powers, E.K., Mc Ilvaine, R.T. en Ean, V.H. (1978). The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. *Amer. J. Med. Genet.* 1: 417-436.
4. de Grouchy, J. en Turleau, C. (1977). A Clinical Atlas of Human Chromosomes. John Wiley, New York.
5. Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B. en Fredrickson, D.S. (1978). The Metabolic Basis of Inherited Disease. 4th edit. McGraw Hill, New York.
6. Mc Kusick, V.A. (1978). Mendelian Inheritance in Man. 5th edit. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
7. Fraser, F.C. (1978). Prevention of birth defects: how are we doing? *Teratology* 17: 193-102.
8. Leck, I. (1979). Teratogenetic risks of disease and therapy. In: M.A. Klingberg (editor): Contributions to Epidemiology and Statistics, 1: 23-43.
9. Hanson, J.W., Myriantopoulos, N.C., Sedgwick Harvey, M.A., en Smith, D.W. (1976). Risk to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with special emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J. Pediat.* 89: 662-668.
10. Klingberg, M.A. en Papier, C.M. (1979) Environmental teratogens. Their significance and methods of detection. In: Klingberg, M.A. (editor) Contributions to Epidemiology and Biostatistics 1: 1-22.
11. Ames, B.N. (1979). Identifying environmental chemicals causing mutations and cancer. *Science* 204: 587-593.
12. Clarren, S.K. en Smith D.W. (1978). The fetal alcohol syndrome. *New Engl. J. Med.* 298, 1063-1067.
13. Report on Genetic Screening. Programs, principles and research (1975). Natl. Acad. Sci., Nat. Research Council, Washington D.C. (U.S.A.)
14. Dussault, J.H., Coulombe, P., Laberge, C. et al. (1975): Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J. Pediat.* 86: 670-674.

15. Kaback, M.M. (editor) (1977). Tay-Sachs Disease: screening and prevention
Proc. First Int. Conf. on Tay-Sachs Disease. Alan R. Liss, New York.
16. Ten Kate, L.P. (1975). De Natale Frequentie van Kystische Fibrose.
Proefschrift, Groningen.
17. Epstein, C.J. et al. (1975). Genetic counseling. Am. J. Hum. Genet. 27: 240.
18. Fraser, F.C. (1974). Genetic counseling. Am. J. Hum. Genet. 26: 636-659.
19. ter Haar, B.G.A. (1979). Genetic Counseling. In: Zorgen voor Morgen.
Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patientenorganisaties. pp. 83-104.
Callenbach, Nijkerk.
20. Gezondheidsraad (1977). Advies inzake Genetic Counseling. Uitgebracht door
een commissie uit de Gezondheidsraad. No. 77/14, Rijswijk.
21. Milunsky, A. (1975). Genetic counseling: principles and practice. In:
Milunsky, A.: The prevention of Genetic Disease and Mental Retardation.
pp. 64-89, Saunders, Philadelphia (voor overzicht).
22. Niermeijer, M.F. (1975). Prenatal Diagnosis of Congenital Disease.
Proefschrift, Rotterdam.
23. Galjaard, H. en Niermeijer, M.F. (1976). Diagnostiek en prenataal onderzoek
van aangeboren afwijkingen. Stafleu, Leiden.
24. Murken, J.D., Stengel-Rutkowski, S., en Schwinger, E. (editors) (1979).
Prenatal Diagnosis. Proc. 3rd European Conference on Prenatal Diagnosis
of Genetic Disorders. Enke, Stuttgart.
25. Jahoda, M.G.J. en Sachs, E.S. (1980). Prenatale Diagnostiek. Ervaring met
2500 gevallen. In: Gerlings, P.G., van Es, J.C., Joossens, J.V. en
Mandema, E. (editors): Het Medisch Jaar 1980. Bohn, Utrecht, pp.208-219
26. Thomassen-Brepols, L. (1980). Afd. Klinische Genetica, Rotterdam.
Persoonlijke mededeling.
27. Smith, D.W. (1976). Recognizable patterns of human malformation, 2nd edit.,
Saunders, Philadelphia.
28. Holmes, L.B. (1974). Inborn errors of morphogenesis. A review of localized
hereditary malformations. New Engl. J. Med. 291: 763-773.
29. Gorlin, R.J. et al. (1976). Syndromes of the head and neck, 2nd. edit.
Mc Graw Hill, New York.
30. Cohen, Jr., M.M. (1978). Syndromes with cleft lip and cleft palate.
Cleft Palate J., 15: 306-328.
31. van Gelderen, H.H., Speijer, N. en Staal, A. (1975). Zwakzinnige Kinderen.
2e druk. Stafleu, Leiden.
32. Opitz, J.M. (1979). Diagnostic-genetic studies in mental retardation.
Postgrad. Med. 66: 205-214.

33. Epstein, C.J., Erickson, R.P., Hall, B.D. en Golbus, M.S. (1975). The Center-satellite system for the wide scale distribution of genetic counseling services. *Am. J. Hum. Genet.* 27: 322-332.
34. Lippman-Hand, A. en Clarke Fraser, F. (1979). Genetic counseling - the postcounseling period: II. Making reproductive choices. *Amer. J. Med. Genet.* 4: 73-87.
35. Ziekten en Erfelijkheid. Brochure. Samenwerkende Ouder- en Patientenorganisaties, Baarn, 1979.
36. Zorgen voor Morgen. Vroegtijdige onderkenning, diagnostiek, genetic counseling van erfelijke aangeboren afwijkingen (1979). Medewerkers: Prof.Dr. A.C. Drogendijk e.a. Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patientenorganisaties. Callenbach, Nijkerk.
37. Fraser, G.R. (1974). The long-term genetical effects of recent advances in the treatment and prevention of inherited disease. *Brit. J. Psychiat.* 125: 521-528.